



優先権主張

優先権主張

出願日 1971年7月27日
出願番号 35206/71

特許法第30条第1項の規定による特許出願

昭和47年 7月26日

特許庁長官 三宅 幸夫 殿

1. 発明の名称

テトラアミソールおよびその酸付加塩の製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 11

3. 発明者

住所 英国デベンシャー州マクレスフィールド、
ハーズフィールド・エステイト(香地なし)

氏名 マイケル・エドワード・マックメナム

4. 特許出願人

住所 英国ロンドン市エス・ダブリュー 1, ミルバンク,
イムペリアル・ケミカル・ハウス(香地なし)

名称(961) イムペリアル・ケミカル・リミテッド

代表者 ケイ・ジエイ・ハーネル

国籍 英国

5. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル206号室

氏名 (27番0) 弁護士 湯 浅 泰 (大代表)
(外2名)

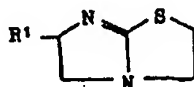
明 細 書

1. (発明の名称)

テトラアミソールおよびその酸付加塩の製造方法

2. (特許請求の範囲)

(1) 式



(式中R¹ はフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルまたはトリル基を示す)の化合物、およびこの化合物の薬学的に許容される酸付加塩の製造方法において、

②特願昭47-74247 ①特開昭48-23793

④3 公開昭48.(1973)3 27 (全21頁)

審査請求 無

①9 日本国特許庁

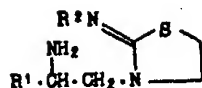
公開特許公報

庁内整理番号

⑤2日本分類

6411 44
6224 44
6508 44

16 E61
30 B61
30 C0



(式中R¹ は前記意味を有しかつR² は水素またはアルキル、アルケニル、アラキルもしくはアリール基を示す)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を要開鎖することを含む方法。

(2) テアゾリジン出発物質を水中で上昇温度においてかつ8以下のpHにおいて反応させることを含む前記(1)項に記載の方法。

(3) R² が水素を示すこと、そしてテアゾリジン出発物質を水中で亜硝酸と、好ましくは約室温において反応させること、を含む前記(1)項に記載の方法。

(4) テアゾリジン出発物質を200ないし500

てにおいて加熱することを、前記(1)項に記載の方法。

(5) テアソリジン出発物質を100-150℃において二価性中性溶媒中で加熱することを含む前記(1)項に記載の方法。

(6) 式Ⅱ(式中R¹はフェニル基を示しかつR²は水素またはアルキル、アリールもしくはアラルキル基を示す)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を水中で上昇温度において反応させることによりこれを環閉鎖することを含む、テトラアミソールおよびこのテトラアミソールの薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

(7) 式Ⅲ(式中R²は水素を示す)の化合物を水中で亜硝酸と約室温において反応させることを含む、テトラアミソールおよびこのテトラアミン

(8)

の酸付加塩の製造方法において、

式



(式中R¹は前記意味を有しかつYは塩素または臭素原子もしくは水素-スルファト基を示す)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を、チオ尿素または式R²NOS(式中R²は前記意味を有する)の化合物と反応させることを含む方法。

80 式Ⅳ(式中R¹およびR²は前記(6)項に記載の意味を有する)の化合物、およびこの化合物の酸付加塩の製造方法において、式Ⅳ(式中R¹は前記意味を有し、かつYは塩素または臭素原子もしくは水素-スルファト基を示す)の化合物を、チオ尿素または式R²NCS(式中R²は前記意味

図48-23793 (2)
ールの薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

(8) 式Ⅴ(式中R¹およびR²は前記(1)項に記載の意味を有する)の化合物、およびこの化合物の酸付加塩の製造方法において、

式



(式中R¹およびR²は前記意味を有し、かつR²は水素またはアルキル、アリールもしくはアラルキル基を示す)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を、酸性条件下で加水分解することを含む方法。

(9) 式Ⅵ(式中R¹およびR²は前記(1)項に記載の意味を有する)の化合物、およびこの化合物

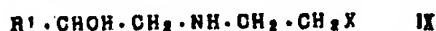
(10)

を有する)の化合物と、水または5個より多くない炭素原子のアルコールの存在において、酸性条件下で反応させることを含む方法。

80 式



(式中R¹、R²およびYは前記意味を有する)の化合物、およびこの化合物の酸付加塩の製造方法において、式



(式中R¹は前記意味を有しかつXは塩素または臭素原子もしくはヒドロキシ基を示す)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を、式R²CN(式中R²は前記意味を有する)の化合物と、過硫酸の存在において、-20ないし60℃において、反

広げることを含む方法。

3 (発明の詳細な説明)

テトラアミソールすなわち、dl- 2,3,5,6-
テトラヒドロ-6-フェニル-イミダゾ(2,1-
b)チアゾール、およびその薬学的に許容される
酸付加塩、および対応する左旋性化合物、および
対応するエトロフエニル、アミノフェニルおよび
トリル誘導体は駆虫性能を有することが知られて
いる。本発明は、テトラアミソールおよびその同
異体、およびこれらの塩の新しい製造方法、およ
びこの新しい方法において用いられる新しい中間
体、およびこれらの製造方法に関する。

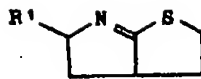
本発明に従つて、式

(7)

トリル基を示すとき、これは、たとえば、 H -
エトロフエニル、 H -アミノフェニルまたは H -
トリル基であつてよい。 R^2 がアルキルまたはアル
ケニル基を示すとき、これは、たとえば、メチル、
エチル、イソプロピル、イソブチル、イソアミル、
3-ペンチルまたはアリル基であつてよい。 R^2
がアリールまたはアルアルキル基を示すとき、こ
れは、たとえば、10個より多くない炭素原子の
もの、たとえば、フェニルまたはベンジル基で
つてよい。

前記環閉鎖は数種の別法で実施される。一つの
別法において、チアゾリジン出発物質は、上昇温
度において、たとえば、80ないし150℃にか
いて、たとえば希薄下で、かつ8以下のpH、好

開昭48-23793 (3)



1

(式中 R^1 はフェニル、エトロフエニル、アミ
ノフェニルまたはトリル基を示す)の化合物、およ
びこの化合物の薬学的に許容される酸付加塩の製
造方法が提供され、この方法は式



1

(式中 R^1 は前記意味を有しかつ R^2 は水素、ま
たはアルキル、アルケニル、アルアルキルもしくは
アリール基を示す)の化合物、またはこの化合物
の酸付加塩を環閉鎖することを含む。

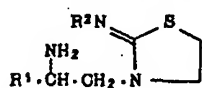
R^1 がエトロフエニル、アミノフェニルまたは

(8)

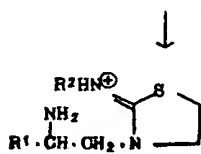
言せられる。他の別法 (R^2 が水素を示すときだ
け適用される)において、チアゾリジン出発物質
は亜硝酸と水中で反応させられ、そしてこの反応
は約室温において好ましくは実施される。この亜
硝酸は、亜硝酸塩たとえば、アルカリ金属亜硝酸
塩、および酸、たとえば無機酸、たとえば、塩酸
の使用により、この反応混合物中にその場に形成
される。他の別法において、チアゾリジン出発物
質は200ないし300℃、かつより好ましくは
250ないし260℃において、加熱される。こ
の別法において、出発物質は単独で加熱されまた
これは、200ないし300℃において安定性で
ある不活性 媒質、たとえば、ジフェニルとジフ
エニルエーテルとの混合物の存在において、加熱

質は二極性中性溶媒、たとえばジメチルホルムアミド中で、100ないし150℃で加熱される。

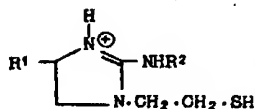
前記環閉鎖工程は、次の機構により進行すると考えられる（亜硝酸を包含する別法以外）：



またはこの化合物の酸付加塩



（“モノ塩”）



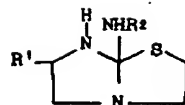
（式中R¹ およびR² は前記意味を有しかつX[⊖] はアニオンを示す）の化合物を提供する。

式VIIの特別の化合物は、たとえば、2-アミノ-3-（2-メルカプトエチル）-5-フェニルイミダゾールヒドロクロライドである。

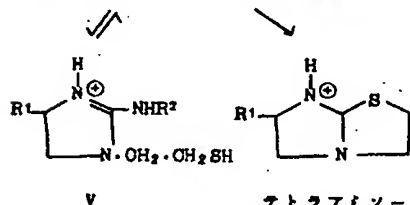
式VII（式中R¹、R² およびX[⊖] は前記意味を有する）の化合物は、式II（式中R¹ およびR² は前記意味を有する）の酸付加塩の水溶液をpH 7に調整しそして常法でこの生成物を単離することにより得られる。

本発明の別の特色に従つて、式II（式中R¹ およびR² は前記意味を有する）の化合物、および

特開 昭48-23793 (4)



またはこの化合物のプロトン化誘導体



テトラアミソールまたは同属体（プロトン化形）

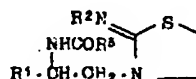
式IVの化合物は、単離されない一時的中間体である。式Vの化合物は、これらが容易に酸化されるから比較的に不安定であるが、それにも拘らず、これらを単離することが可能である。したがつて、本発明の別の特色に従つて、本発明者らは、式

03

この化合物の酸付加塩が提供される。

式IIの好ましい化合物は、2-イミノ-3-（2-アミノ-2-フェニルエチル）チアゾリジンヒドロクロライド、2-アリルイミノ-3-（2-アミノ-2-フェニルエチル）-チアゾリジンヒドロクロライドおよび2-メチルイミノ-3-（2-アミノ-2-フェニルエチル）チアゾリジンヒドロクロライドである。

本発明の別の特色に従つて、式II（式中R¹ およびR² は前記意味を有する）の化合物、およびこの化合物の酸付加塩の製造方法が提供され、この方法は式



03

04

(式中 R^1 および R^2 は前記意味を有し、かつ R^3 は水素またはアルキル、アリールもしくはアラルキル基を示す)の化合物、またはこの化合物の鹽付加塩を、限付条件下で、加水分解することを含む。

R^3 がアルキル基を示すとき、これは、たとえば、5個より多くない炭素原子のアルキル基、たとえば、メチル基であつてよい。 R^3 がアリールまたはアラルキル基を示すとき、これは、たとえば、10個より多くない炭素原子のアリールまたはアラルキル基、たとえばフェニルまたはベンジル基であつてよい。適当な加水分解剤は強酸、たとえば塩酸、臭化水素酸または硫酸の水溶液(好ましくは0以下のヘンリット酸性を有する)である。この加水分解は約80-120℃において、

09

示す。

本発明の別の特色に従つて、式Ⅱ(式中 R^1 および R^2 は前記意味を有する)の化合物、およびこの化合物の鹽付加塩の製造方法が提供され、この方法は式



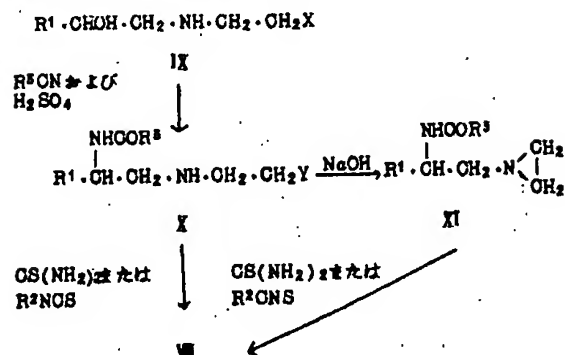
(式中 R^1 および Y は前記意味を有する)の化合物、またはこの化合物の鹽付加塩を、チオ元素または式 $R^2\text{NOS}$ (式中 R^2 は前記意味を有する)の化合物と反応させることを含む。

この方法は水の存在において便利に実施され、また場合により、5個より多くない炭素原子のアルコール、たとえばエタノールもまた存在してよい。硫黄含有反応体がチオ元素である場合には、

特開昭48-23793 (5)

たとえば蒸流下で、便利に実施される。

式Ⅶの出発物質は次に示すように、かつ各実施例において詳細に述べるように、得られる:



これらの式において、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記意味を有し、 X は塩素または臭素原子もしくはヒドロキシ基を示し、かつ Y は塩素または臭素原子もしくは水素-スルファイト基($-\text{OSO}_2\text{H}$)を

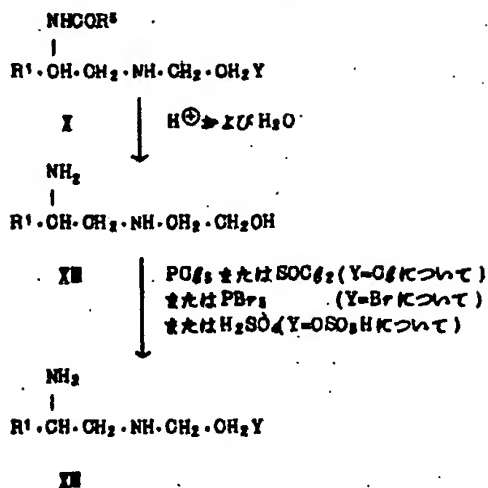
08

この方法は、80ないし120℃において、たとえば蒸流下で、かつ無機または有機酸、たとえば硫酸、塩酸またはp-トルエンスルホン酸の適当量の、この反応混合物中の存在により提供される0ないし5のpHにおいて、実施される。硫黄含有反応体が $R^2\text{NOS}$ である場合には、この反応は塩基性ないし弱酸性条件下、すなわちpH 6ないし11において、実施される。 R^2 が水素を示す場合(すなわち、 $R^2\text{NOS}$ がチオシアン酸である)には、0ないし5のpHにおいて、対応する塩、すなわち、チオシアネート、たとえばアンモニウムチオシアネートまたはアルカリ金属チオシアネート、たとえばナトリウムまたはカリウムチオシアネートが用いられる。

式Ⅷの出発物質は次に示すように、かつ各実

05

施例において詳細に述べ ように、得られる：—



本発明の別の特色に従つて、式Ⅰ（式中 R^1 、 R^2 および Y は前記意味を有する）の化合物、およびこの化合物の鹽付加物が提供される。

式Ⅰの特別の化合物として、たとえば、 $\text{N}-(2-$

例 1

が水素を示す場合には、対応する塩、たとえばシアン化アンモニウムまたはアルカリ金属シアン化物たとえば、シアン化ナトリウムまたはカリウムが用いられる。

本発明を次の実施例により例示するが限定しない。

実施例 1

硫酸（98% w/w；80°）を、5℃以下で攪拌しながら、アセトニトリル（12.5g）に添加した。この溶液を-10℃に冷却し、そして温度を0℃以下に維持しながら、 $\text{N}-(2-\text{ヒドロキシ}-2-\text{フェニルエーテル})$ エタノールアミン（18.1g）を15分間にわたつて少しづつ添加した。この反応混合物を1時間0℃においてついで2時間25℃において、攪拌した。この混合物

開 昭 48-23793

-アセチルアミノ-2-フェニルエーテル)-エタノールアミン-0-サルフェート、および同族体2-フェニルアセチルアミノ-および2-ベンゾイルアミノ-誘導体、および $\text{N}-(2-\text{アセチルアミノ}-2-\text{フェニルエーテル})$ -2-クロロエタールアミンが認められる。

本発明の別の特色に従つて、式Ⅰ（式中 R^1 、 R^2 および Y は前記意味を有する）の化合物、およびこの化合物の鹽付加物の製造方法が提供され、この方法は式Ⅰ（式中 R^1 および X は前記意味を有する）の化合物、またはこの化合物の鹽付加物を、式 R^3ON （式中 R^3 は前記意味を有する）の化合物と、無水酸の存在において、-20℃ないし60℃において、かつ好ましくは-10℃ないし25℃において、反応させることを含む。 R^3

例 2

を次に氷（200g）上に注ぎそして水を添加して温度を10℃以下に維持しながら、得られた混合物を18N水酸化ナトリウムでpH 5に調整した。この溶液を50℃/15mmで蒸発乾固した。残液をエタノール（500ml）で抽出し、そして抽出物をろ過しかつこのろ液を真空中で50℃において蒸発乾固した。残液を沸騰エタノール（100ml）中に溶解し、そしてこの溶液を室温に冷却させた。得られた結晶をろ別し、エタノール（20ml）で1回洗浄し、そして70℃で乾燥して $\text{N}-(2-\text{アセチルアミノ}-2-\text{フェニルエーテル})$ エタノールアミン-0-サルフェート（融点210-212℃）を提供した。

実施例 2

3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエー

ル)-2-イミノテアゾリジン(2g)を5N塩酸(15ml)中に溶解し、そしてこの溶液を6時間連続加熱した。この溶液を60℃/15mmで蒸発乾燥して結晶性固体を提供し、これをエタノール(20ml)中に溶解しそしてこの溶液を5分間連続加熱した。この溶液を室温に冷却し、得られた混合物をろ過し、そして結晶性溶液をエタノール(20ml)で洗浄しそして50℃において乾燥して3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)-2-イミノテアゾリジンジハイドロクロライド(融点202-205℃)を提供した。

出発物質として用いたテアゾリジン誘導体を次のように造った:-

水(10ml)中のN-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエテル)エタノールアミン-O-テ

て18N水酸化ナトリウムでアルカリ性(pH11)にし、二酸化メチレン(2×20ml)で抽出し、そして混合抽出物を真空中で30℃において蒸発乾燥した。残液をベンゼン(5ml)中に溶解し、そして生成物をエーテル(5ml)の添加により沈殿させた。沈殿物をろ別し、エーテル(5ml)で洗浄し、そして真空中で連続乾燥させて3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエテル)-2-イミノテアゾリジン(融点136-138℃)を提供した。

実施例 3

3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)-2-イミノテアゾリジンジハイドロクロライド(1g)を水(10ml)中に溶解しそしてこの溶液を16時間連続加熱した。この溶液を2N水酸化ナ

特開 昭48-23793 (7)
 ルフェート(502g)の溶液を、70℃の水(10ml)中の水酸化ナトリウム(1.2g)の溶液に添加した。この溶液を50分間連続加熱しつつ冷却しそして二酸化メチレン(2×20ml)で抽出した。混合抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥しそして真空中で30℃において蒸発して白色固体を提供した。これを酢酸エチルから結晶化させてN-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエテル)アゾリジン(融点114-116℃)を提供した。

このアゾリジン誘導体(0.51g)を、20℃の水(3ml)中のチオ尿素(0.228g)と硫酸(98%W/W; 0.14ml)との混合溶液に添加した。この溶液を10分間室温で放置しつつ4時間蒸気浴上で加熱した。この溶液を冷却しそ

ナトリウムでpH 11まで次に塩基性化し、二酸化メチレン(2×20ml)で抽出し、この混合抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥しそして真空中で30℃において蒸発乾燥した。残液をベンゼン(20ml)中にできるだけ多く溶解し、この混合物をろ過し、そしてイソプロパノール中の塩化水素の飽和溶液を、ろ液がpH 2-3になるまで、このろ液に添加した。得られた白色沈殿物をろ別し、ベンゼン(5ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄しそして室温において真空中で乾燥してテトラアミソールハイドロクロライド(融点255-258℃)を提供した。エタノールからの結晶化後、試料は融点258-260℃を有した。

実施例 4

酸(9.8g W/W; 80%)を、5℃以下の温度で、攪拌シアニ化ベンジル(3.9g)に添加した。この溶液を-10℃に冷却し、そしてN-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-エタノールアミン(18.1g)を15分間にわたって少しずつ添加し、温度を0℃以下に維持した。この反応混合物を1時間0℃で、ついで2時間25℃で攪拌した。この混合物を水(200g)と酢酸エチル(200ml)との攪拌混合物上に注いだ。得られた白色沈殿物をろ別し、酢酸エチル(200ml)と水(200ml)とで連続的に洗浄し、ついで水から結晶化させてN-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン-0-サルフェート(融点228-229℃)を提供した。

アゾリジンジハイドロクロライド(融点195-198℃)を提供した。

同一生成物を、すぐ前に述べた方法により、3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノチアゾリジンを加水分解することにより得た。

出発物質として用いたチアゾリジン誘導体を次のように造つた:-

N-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン-0-サルフェート(7.56g)を水(20ml)中に懸濁させ、そして2N水酸化ナトリウムを添加してpH 9ににした。エタノール(10ml)中のメチルイソシアネート(2ml)の溶液を次にこの攪拌溶液に滴下し、そして攪拌を室温で2時間続けた。この溶液を

特開 昭48-23793 (B)
類似の方法で、シアニ化ベンジルの代りにシアニ化フェニルの当量を用いて、N-(2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン-0-サルフェート(融点236-239℃)を得た。

実施例 5

2-メチルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)-チアゾリジン(3.53g)を5N塩酸(15ml)中に溶解し、そしてこの溶液を9時間連続加熱した。この溶液を真空中で60℃において蒸発乾固し、そして結晶性残渣をエタノールから結晶化させ、エタノール(5ml)とアセトン(10ml)とで連続的に洗浄し、そして80℃で乾燥して、3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノチ

18N水酸化ナトリウムでpH 12に調整し、二硫化メチレン(2×25ml)で抽出し、混合抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして30℃/15mmで蒸発乾固した。固体残渣を室温で真空中で乾燥して2-メチルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)チアゾリジンを提供した。ベンゼンと石油エーテル(沸点68-80℃)との混合物から再結晶化させた試料は融点144-145℃を有した。

類似方法で、上記フェニルアセチルアミノ同族体の代りにN-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン-0-サルフェートの当量を用いて、3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノチアゾリジンを得た。試料をベンゼンと石油エーテル(沸

点80-100℃)との混合物から結晶化させ、
ついてこれば融点130-133℃を有した。

実施例 6

3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)-2-
-メチルイミノテアゾリジンジハイドロクロライド
(1.54g)を水(10ml)中に溶解しそして
この溶液を2時間還流加熱し、2N水酸化ナトリ
ウムの過剰溶液によりこの溶液のpHを4±1に
維持した。この溶液を次に2N水酸化ナトリウム
でpH 11に調整し、二塩化メチレン(2×20
ml)で抽出し、そして混合抽出物を乾燥し
(Na₂SO₄)そして50℃/15mmにおいて蒸発乾
固した。残液をベンゼン(20ml)中にできるだけ
多く溶解し、この混合物をろ過し、そしてろ液
を、イソプロパノール中の塩化水素の飽和溶液の

アセトン(50容量部)、および水酸化アンモニ
ウム(比重0.880; 1.5容量部)から造つた溶
液で溶解した。クロロ白金酸の0.5g W/V水溶
液とヨウ化カリウムの6g W/V水溶液との等部
の混合物でこの板の上に噴霧する際得た特性着色
とRF値とを用いて、完全な試料との比較により
この反応生成物を確認した。この反応生成物はか
くして1:1:2の大体の比率における、テトラ
アミソール、2-イミノ-3-スチリルテアゾリ
ジンおよび2-イミノ-3-(2-ヒドロキシ-
2-フェニルエテル)テアゾリジンであることが
示された。

実施例 8

2-メチルイミノ-3-(2-フェニルアセチ
ルアミノ-2-フェニルエテル)-テアゾリジン

特開昭48-23793 (B)

添加によりpH 2-3に調整した。得られた白色
沈殿物をろ別し、クロロホルム(10ml)で洗
淨し、そして室温において空気中で乾燥してテト
ラアミソールハイドロクロライド(融点255-
258℃)を提供した。

実施例 7

3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)-2-
-イミノテアゾリジンジハイドロクロライド
(0.75g)を水(4.0ml)中に溶解し、そして
亜硝酸ナトリウム(0.40g)を添加した。この
溶液を、亜硝酸ナトリウムが溶解するまで攪拌し、
そして次に5N塩酸(0.20ml)を添加した。得
られた溶液の試料(約5μl)をメルクシリカゲ
ルGF254から流つた薄層クロマトグラフ板に
次に適用した。この板を、トルエン(50容量部)、

50

(0.80g)を、水(7.5ml)と水性臭化水素酸
(48g W/W; 7.5ml)との混合物中に懸濁さ
せ、そして10時間還流加熱した。得られた溶液
を15mmで蒸発乾固しそして粗製生成物をイソプ
ロパノールから結晶化させて3-(2-アミノ-
2-フェニルエテル)-2-メチルイミノテアゾ
リジンジハイドロプロマイド(融点236-238
℃)を提供した。

実施例 9

3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)-2-
-メチルイミノテアゾリジンジハイドロプロマイ
ド(0.50g)を水(5ml)中に溶解しそしてこ
の溶液を18時間還流加熱した。この溶液を15
mmで蒸発乾固した。イソプロパノール(20ml)
をこの残液に、加し、この混合物を5分間還流加

熱しつつで蒸留に冷却させた。得られた混合物をろ過しそして固体残液をアセトン(5ml)で洗浄しそして50℃において乾燥してテトラアミソールヘイドロプロマイド(融点、256-242℃)分解)を提供した。

実施例 10

2-エチルイミノ-3-(2-コエニルアセチルアミノ-2-フェニルエテル)-テアゾリジン(10.2g)と5N塩酸(40ml)とを10時間連続加熱し、そして得られた溶液を15mlで蒸発乾固した。残液をイソプロペノール(50ml)から結晶化させて2-エチルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)テアゾリジンジヘイドロクロライド(融点 188-191℃)を提供した。

N-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエテル)エタノールアミン-0-サルフェート(18.9g)を2N水酸化ナトリウム(25ml)と水(25ml)との中に溶解した。エタノール(25ml)とエチルイソシアネート(4.35g)とを添加した。この溶液のpHを、2N水酸化ナトリウム(合計250ml)の添加により、9±0.5に次に維持した。水(25ml)を次に添加し、そしてこの混合物をろ過した。固体残液を水(50ml)と石油エーテル(沸点60-80℃; 50ml)とで連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥して2-エチルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエテル)テアゾリジンを提供した。石油エーテル(沸点100-120℃)から結晶化させた試料は融点142

特開昭48-23793 (10)

このジヘイドロクロライド(10g)を水(2ml)の中に溶解しそして水性アンモニア溶液(比重0.880)でpH 10まで塩基性化した。沈殿した油を塩化メチレン(20ml)で抽出した。この抽出物を乾燥し(MgSO₄) そして15mlで蒸発乾固して無色の油として2-エチルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)テアゾリジンを提供した。この油の赤外線スペクトルは、5360; 5280; 2980; 2860; 1630; 1440; 1350; 1290; 1240; 1190; 765および710cm⁻¹における強い吸収を有した。

出発物質として用いた2-エチルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエテル)-テアゾリジンを次のように造った:-

調

-144℃を有した。

実施例 11

3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)-2-エチルイミノテアゾリジンジヘイドロクロライド(0.50g)をエタノール(5ml)と水(5ml)との混合物の中に溶解し、そしてこの溶液を44時間連続加熱した。この溶液を次に15mlにおいて蒸発乾固し、そして残液をイソプロペノール(5ml)から結晶化させた。得られたテトラアミソールヘイドロクロライドをろ別し、イソプロペノール(2ml)とエーテル(10ml)とで連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥し、そしてこれは次に融点256-258℃を有した。

実施例 12

3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェ

エニエテル)-2-イソプロピルイミノ-チアゾ
リジン(7.0g)を5N塩酸(30ml)中に溶解
し、そしてこの溶液を10時間煮沸加熱した。こ
の溶液を15mlで蒸発乾固し、そして残液をエタ
ノール(20ml)から結晶化させ、エタノール
(5ml)で洗浄しそして50℃において乾燥して
3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)-2-
イソプロピルイミノチアゾリジンジハイドロクロ
ライド(融点 206-211℃;分解)を提供
した。

出発物質として用いたチアゾリジン誘導体を、
実施例10におけるエテル同属体について述べた
方法と同一方法によりイソプロピルイソシアネー
トを用いて造つた。石油エーテル(沸点100-
120℃)からの再結晶化後、これは融点112

ジン(7.6g)を5N塩酸(50ml)中に溶解し
そしてこの溶液を9時間煮沸加熱した。この溶液
を次に40℃に冷却し、そしてクロロフォルム
(50ml)で洗浄した。この水溶液を15mlで蒸
発乾固した。残液をイソプロペノール(15ml)
から結晶化させ、ついでイソプロペノール(5ml)
で洗浄し、そして50℃において乾燥した。かく
して2-イソブチルイミノ-3-(2-アミノ-
2-フェニルエテル)-チアゾリジンジハイドロク
ロライド(融点 188-190℃)を得た。

出発物質として用いたチアゾリジン誘導体を、
エテル同属体(実施例10参照)と同一方法で造
つた。石油エーテル(点100-120℃)か
らの結晶化後、これは融点153-154℃を有
した。

図48-23793 (10)

-114℃を有した。

実施例 13

3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)-2-
イソプロピルイミノ-チアゾリジン(0.5g)
を小さい管の中に入れ、そしてこの管を245℃
の油浴中に沈めそしてこの温度で5時間維持した。
試料を次に除去し、直ちに冷却し、誘導イソプロ
ペノール(5ml)で洗浄しそして冷却した。この
混合物をろ過し、そして固体残液をイソプロペノ
ール(1ml)とアセトン(2ml)とで連続的に洗
浄してテトラアミソールジハイドロクロライド(融
点255-258℃)を提供した。

実施例 14

2-イソブチルイミノ-3-(2-フェニルア
セチルアミノ-2-フェニルエテル)-チアゾリ

ジ

実施例 15

2-イソブチルイミノ-3-(2-アミノ-2-
フェニルエテル)チアゾリジンジハイドロク
ロライド(0.5g)をジメチルフォルムアミド(2
ml)中に溶解しそしてこの溶液を4時間120℃
で加熱した。この反応混合物を次に冷却させ、得
られた混合物をろ過しそして結晶性固体残液をイ
ソプロペノール(2ml)とエーテル(5ml)とで
連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥して
テトラアミソールジハイドロクロライド(融点
257-259℃)を提供した。

実施例 16

2-イソアミルイミノ-3-(2-フェニルア
セチルアミノ-2-フェニルエテル)-チアゾリ
ジン(2.2g)を2N塩酸(10ml)中に溶解し、

そしてこの溶液を10時間還流加熱した。この溶液を15mmにおいて、蒸発乾固し、残渣をイソプロパノール(10ml)から結晶化させ、イソプロパノール(2ml)で洗浄し、そして50℃において乾燥した。かくして、2-イソアミルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)チアゾリジンジハイドロクロライド(融点192-198℃; 分解)を得た。

出発物質として用いたチアゾリジン誘導体をエーテル同属体(実施例13参照)と同一方法で造つた。石油エーテル(沸点100-120℃)からの結晶化後、これは融点135-137℃を有した。

実施例 17

2-イソアミルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)チアゾリジンジハイドロクロライド(融点197-201℃; 分解)を得た。残渣をイソプロパノール(10ml)から結晶化させ、イソプロパノール(2ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄しそして50℃において乾燥した。かくして、2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)チアゾリジンジハイドロクロライド(融点197-201℃; 分解)を得た。

このハイドロクロライド(0.5g)を水(5ml)中に溶解し、そして水性アンモニア溶液(比重0.880)をpH 9まで添加した。沈殿した油を塩化メチレン(20ml)で抽出し、そして抽出物を乾燥し(MgSO₄)そして15mmで蒸発乾固して無色の油として2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)チアゾリジンを提供した。この油の赤外線スペクトルは、

特開 昭48-23793 (12)
-フェニルエテル)チアゾリジンジハイドロクロライド(0.20g)を水(5ml)中に溶解しそしてこの溶液を24時間還流加熱した。15mmにおける蒸発乾固後、残渣をイソプロパノール(2ml)から結晶化させ、この生成物をイソプロパノール(1ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄しそして50℃において乾燥してテトラアミソールハイドロクロライド(融点256-259℃)を提供した。

実施例 18

2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエテル)-チアゾリジンジハイドロクロライド(2.5g)を5N塩酸(10ml)中に溶解しそしてこの溶液を10時間還流加熱しついで15mmにおいて蒸発乾固し

66

2598; 3000; 2960; 2900;
1640; 1458; 1295; 1245および
710cm⁻¹ における強い吸収を示した。

出発物質として用いた2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエテル)チアゾリジンジハイドロクロライドを次のように造つた:-

N-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエテル)エタノールアミン・0-サルファエート(6.43g)をN水酸化ナトリウム(17ml)中に溶解しそしてエタノール(15ml)中の3-ベンチルイソシアネート(2.2g)の溶液を添加した。別のN水酸化ナトリウム(17ml)を次に添加し、そしてこの溶液を25℃において18時間攪拌しついで2時間還流加熱した。室温に冷却

した後、この反応混合物を塩化メチレン(50ml)で抽出しそしてこの有機抽出物を15mlにおいて蒸発乾固した。残液をアセトニトリル(15ml)中に溶解し、そしてpHが2ないし3に落ちるまで、塩化水素ガスをこの溶液を通じて通した。この生成物を次にエーテル(15ml)の添加により溶液から沈殿させ、そしてろ別し、エーテル(20ml)で洗浄し、そして50℃において乾燥した。酢酸エチルから結晶化させた試料は融点145-148℃を有した。

実施例 19

2-(3-ペンタリミノ)-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-チアゾリジン(0.4g)を、70g W/W過塩素酸をpH 4まで添加することにより、水(5ml)中に溶解した。この

(1)

してこの溶液を9時間還流加熱した。この溶液を40℃に冷却しそしてクロロホルム(50ml)で洗浄した。水性相を15mlにおいて蒸発乾固して2-アリルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)チアゾリジンジヒドロクロライドを提供した。イソプロパノールとテトラヒドロフランとの1:1 V/V混合物から結晶化させた試料は融点168-175℃(分解)を有した。

出発物質として用いたチアゾリジン誘導体をエーテル同族体(実施例10参照)と同一方法で造つた。トルエンと石油エーテル(沸点100-120℃)との1:1 V/V混合物から結晶化させた試料は融点138-140℃を有した。

実施例 21

2-アリルイミノ-3-(2-アミノ-2-フ

溶液を次に100時間還流加熱し、室温に冷却し、18N水酸化ナトリウムでpH 12まで塩基性化し、塩化メチレン(20ml)で抽出し、そしてこの抽出物を15mlで蒸発乾固した。残液をイソプロパノール(5ml)中に溶解しそしてこの溶液を塩化水素ガスでpH 2まで酸性化した。この混合物をろ過し、そして固体残液をイソプロパノール(2ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄しそして50℃において乾燥してテトラアミソールヘイドロクロライド(融点257-259℃)を提供した。

実施例 20

2-アリルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)-チアゾリジン(10g)を5N塩酸(40ml)中に溶解し、そ

(2)

フェニルエチル)チアゾリジンジヒドロクロライド(0.5g)を水(5ml)中に溶解し、そしてこの溶液を30時間還流加熱した。この溶液を15mlにおいて蒸発乾固し、そして残液をイソプロパノール(5ml)から結晶化させそしてイソプロパノール(1ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄してテトラアミソールヘイドロクロライド(融点256-259℃)を提供した。

実施例 22

2-エチルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニル)チアゾリジン(0.65g)を、p-トルエンスルホン酸1水和物のpH 4までの添加により、水(10ml)中に溶解した。得られた溶液を24時間還流加熱しついで15mlにおいて蒸発乾固した。残液をイソプロパノール(5ml)から結

晶化させ、そしてこの結晶をイソプロパノール (2ml) とエーテル (5ml) とで連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥してテトラアミソール p-トルエンスルホネート (融点159-160℃) を提供した。

実施例 23

酸 (68ml) を、アセトニトリル (29ml) に、激しく攪拌しつつ冷却しながら滴下し、温度を15℃以下に維持した。すべての酸を添加したとき、N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) エタノールアミン (45.25g) をこの混合物に少しづつ添加し、温度を20℃以下に維持しつつ連続的に攪拌した。この反応混合物を4時間20-25℃において攪拌し、ついで水 (450ml) とトルエン (50ml) との混合物中に投入し

53

25-30℃において、塩化チオエーテル (20ml) と塩化メチレン (50ml) との攪拌混合物に50分間わたつて添加した。この反応混合物を16時間20-25℃において攪拌しついでこれはN-(2-アミノ-2-フェニルエチル) 2-クロロエチルアミンからをついていた。水 (300ml) 中のチオ尿素 (15.2g) の溶液を添加した。塩化メチレンを分離させそして捨て、そしてこの溶液を17時間真空下で濃縮加熱した。テトラアミソールへの中間体 2-イミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル) テアソリジンの酸化を完成するため、この溶液のpHを、18N水酸化ナトリウムの添加により3.5ないし4.0に調整し、そしてこの溶液を真空下でさらに5時間濃縮加熱した。この残物のpHを18N水酸化ナト

53

閉明48-23783 (14)
た。トルエンとアセトニトリルと水との共 混合

物を、蒸気温度が100℃に達するまで、この溶液から蒸出させた。蒸留を止めそしてこの溶液を5時間濃縮加熱した。60℃以下に冷却されたこの溶液上に酸素を次に通し、この間に18N水酸化ナトリウムをpH 12まで添加した。温度を次に35℃に調整しそして塩化メチレン (150ml) を添加した。有機相を分離させそして水溶液の温度を室温雰囲気中で35℃に維持しながら、この水溶液を塩化メチレンの3つの別の50ml部分で抽出した。混合塩化メチレン抽出物を、乾燥し合計150mlの塩化メチレンが蒸出するまで、次に共沸蒸留した。かくして得られたN-(2-アミノ-2-フェニルエチル) エタノールアミンの溶液を次に塩化水素ガスで中和中絶し、そして

54

リチウムの添加により次に11ないし12に調整し、そしてこの溶液をトルエン (100ml, ついで50ml) で抽出した。混合抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、活性炭炭 (2.5g) を添加し、この混合物をろ過し、そして固体残渣をトルエン (25ml) で洗浄した。混合したろ液と洗浄液とにイソプロパノール (35ml) を添加し、そして塩化水素を、この溶液を通じてpH 2ないし3まで通した。この混合物を室温に冷却させ、そして得られた混合物をろ過した。固体残渣をイソプロパノール (25ml) で洗浄しそして50℃において乾燥してテトラアミソールヘイドロクロライドを提供した。エタノールから結晶化させた試料は融点258-260℃を有した。

実施例 24

54

N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-クロロエチルアミンジヒドロクロライド (2.715g) を水 (15cc) 中に溶解し、そしてカリウムチオシアネート (0.97g) を添加した。この溶液を次に16時間80℃において加熱し、ついで室温に冷却し、18N水酸化ナトリウムでpH 11まで塩基性化し、そして塩化メチレン (2×20cc) で抽出した。混合抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、そしてイソプロパノール中の塩化水素の3N溶液をpH 2までこのろ液に添加した。結晶化が完了するまで、この溶液を放置した。結晶をろ別し、イソプロパノール (5cc) とアセトン (10cc) とで連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥して粗製テトラアミノールヒドロクロライドを提供した。エタノール

60

で得られた混合物をろ過した。結晶性残渣を二酸化エチレン (50cc) とアセトン (50cc) とで連続的に洗浄し、そして70℃において乾燥して N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-クロロエチルアミンジヒドロクロライドを提供した。1:1V/Vメタノール-エタノールから結晶化させた試料は融点194-196℃を有した (密閉管)。

実施例 25

N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-クロロエチルアミンジヒドロクロライド (5.4g) を水 (10cc) とエタノール (20cc) 中に溶解し、そしてエタノール (10cc) 中のフェニルイソシアネート (2.7g) の溶液を添加した。この溶液のpHを2N水酸化ナトリウムの溶

61

昭48-23793 (15)

から結晶化させた試料は融点258-260℃を有した。

出発物質として用いたアミノ誘導体を次のように造った:-

粗製 N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン (実施例25において述べた方法により造りそして15mmにおける塩化メチレン抽出物の蒸発乾固により単離し、そしてこの化合物8.7gを含有する) を二酸化エチレン (450cc) 中に溶解した。この溶液を激しく攪拌しながら、塩化水素ガスで飽和し、そして塩化チオエーテル (5.66cc) を、半時間にわたって50℃において滴下した。この温度を次に2時間70℃に上げ、そしてイソプロパノール (60cc) を次に滴下した。この反応混合物を25℃に冷却し、そして

62

次により5.5K調整し、そしてこの値に4時間維持した。この溶液を濃硫酸でpH 1まで酸性化し、そして15mmで蒸発乾固した。残渣を煮沸下でエタノールで抽出し、そして得られた混合物をろ過しそしてろ液を15mmにおいて蒸発乾固した。残渣をイソプロパノール (5cc) 中に溶解し、そしてこの溶液をテトラヒドロフラン (500cc) で希釈しそして5日間放置した。分離した結晶をろ別し、エーテル (10cc) で洗浄し、そして室温で乾燥して2-フェニルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンジヒドロクロライド (融点183-186℃) を提供した。

実施例 26

2-フェニルイミノ-3-(2-アミノ-2-

63

フェニルエチル)チアゾリジンジハイドロクロライド(0.5g)を水(5ml)中に溶解し、そしてこの溶液を48時間蒸流加熱した。この反応混合物を25℃に冷却し、2N水酸化ナトリウムでpH 11まで塩基性化し、そして二塩化メチレン(5ml)で抽出した。有機抽出物を15mlで蒸発乾固し、残渣をイソプロパノール(5ml)中に溶解し、そしてイソプロパノール中の3N塩化水素溶液をpH2まで添加した。沈殿した生成物をろ別し、アセトン(5ml)で洗浄し、そして50℃において乾燥してテトラアミソールハイドロクロライド(融点257-259℃)を提供した。

実施例 27

N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-プロモエチルアミンジ-p-トルエンスルホネート

化合物3.70g(含有する)を二塩化エチレン(200ml)中に溶解し、そして4.8g W/W水性臭化水素酸(25.5ml)を添加した。この溶液をこれが無水になるまで、78℃で共沸蒸留し、そして残渣を40℃において二塩化エチレン(50ml)と三臭化リン(28.6ml)との混合物に1時間にわたって滴下した。この反応混合物を次に25℃において16時間攪拌した。イソプロパノール(400ml)を添加し、そしてこの溶液から不溶性ゴムを除去した。p-トルエンスルホン酸(7.60g)を次にこの溶液に添加し、そして、2時間攪拌した後、生成物[N-(2-アミノ-2-フェニル)-2-プロモエチルアミンジ-p-トルエンスルホネート]をろ別し、イソプロパノール(50ml)とエーテル(100ml)と

特開昭48-23793 (16)
ート(5.87g)、チオ尿素(1.14g)、p-トルエンスルホン酸(0.57g)および水(15ml)を18時間共に蒸流加熱した。2N水酸化ナトリウム1.85mlを次に添加しそしてこの溶液をさらに6時間加熱した。2N水酸化ナトリウムを次にpH 12まで添加し、そして結晶化が完了するまでこの混合物を放置した。結晶をろ別し、水(20ml)で洗浄し、そして室温で乾燥してテトラアミソールを提供した。シクロヘキサンから結晶化させた試料は融点92-93℃を有した。

出発物質を次のように造つた:-

粗製N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン(実施例23において述べた方法により造りそして15mlにおける乾燥塩化メチレン抽出物の蒸発乾固により単離し)そしてこの

で連続的に洗浄し、そして室温で乾燥し、ついでこれは融点190-192℃を有した。

実施例 28

2-イミノ-3-(2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチル)チアゾリジンハイドロクロライド(1.0g)を2N硫酸(50ml)中に懸濁させ、そしてこの混合物を6日間蒸流加熱した。この混合物を次に室温に冷却し、18N水酸化ナトリウムでpH 12まで塩基性化し、トルエン(25ml)で抽出し、そしてこのトルエン抽出物にイソプロパノール中の塩化水素の3N溶液をpH 2まで添加した。沈殿した生成物をろ別し、トルエン(10ml)で洗浄し、70℃において乾燥し、水(5ml)中に溶解し、そして18N水酸化ナトリウムでpH 12まで塩基性化した。沈殿

したテトラアミノールをろ別し、水(10ml)で洗浄しそして40℃で乾燥し、そして次にこれは融点92-93℃を有した。

出発物質を次のように造つた:-

N-(2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン-0-サルフェート(35.0g)を、水(200ml)中の水酸化ナトリウムの溶液とトルエン(200ml)との混合物に添加し、そしてこの混合物を2時間還流下で撹拌した。室温に冷却した後、この混合物を分離させ、水性相をトルエン(200ml)で抽出し、そして混合有機相と有機抽出物とを乾燥し(MgSO₄)そして12mmにおいて蒸発乾固した。かくして、粗製N-(2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチル)アジリジンを得た。

しそしてこれに、イソプロパノール中の塩化水素の3N溶液をpH 2まで添加した。沈殿物をろ別し、トルエン(2×15ml)で洗浄し、そして70℃において乾燥して2-イミノ-3-(2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチル)アジリジンハイドロクロライド(融点257-260℃)を提供した。

実施例 29

3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-イミノアジリジンハイドロクロライド(4g)を98℃において水(10ml)中に溶解しそしてpHを10N水酸化ナトリウムで7に調整した。1分後、この溶液を濃縮乾燥して、2-アミノ-3-(2-メルカプトエチル)-5-フェニルイミダゾールハイドロクロライドからなる白色固体

特開昭48-23793 (17)

このアジリジン誘導体(11.4g)をトルエン(200ml)中に溶解し、そして水(185ml)中のカリウムチオシアネート(4.75g)と濃塩酸(15ml)との溶液を添加した。この混合物を撹拌しそして4時間還流加熱し、ついで室温に冷却した。この混合物をろ過し、そして固体残渣を水(10ml)とトルエン(10ml)とで連続的に洗浄し、ついで60℃において乾燥した。固体を、2N水酸化ナトリウム(120ml)とトルエン(120ml)との混合物中に懸濁させ、そして得られた混合物を30分間還流下で撹拌し、室温に冷却しそして分離させた。水性相を別のトルエン(100ml)で抽出しそして混合有機相と抽出物とを乾燥し(MgSO₄)そして15mmにおいて蒸発乾固した。残渣をトルエン(25ml)中に溶解

60

を造つた。精製液体パラフィン('Nujol'; 商標'Nujol'は商標である)中のこの生成物の赤外線スペクトルは次の通りであつた:-

| 位置 (cm ⁻¹) | 強 度 | 指 示 |
|------------------------|--------------|--|
| 3330, 3260 | 中間の強さ | -NH ₂ ストレッチ |
| 3080 | 強 い | N-Hストレッチ |
| 2540 | 弱 い | S-Hストレッチ |
| 1675 | 強 い | C=N-ストレッチ(二置換ガニジウム ^{II}) |
| 1608 | 中間の強さ | 平面屈曲 ^{II} におけるNH ₂ |
| 1575 | 強 い | C=N(二置換ガニジウム ^{II}) |
| 1498 | 中 間 | フェニル核 |
| 770, 705 | 中 間 中間の強さ | 平面屈曲以外のモノ置換フェニル |

*これらの3つの帯はC=NとC-Nの振動を包含する複合振動である。

実施例 30

N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエテル)-2-クロロエテルアミンハイドロクロライド (4.7g) を、0℃において撹拌しながら、アセトニトリル (5.0g) と98多W/W硫酸 (17.5g) との混合物に添加し、そして撹拌を4時間続けた。この反応混合物を氷冷却水 (50ml) で稀釈しそして18N水酸化ナトリウムでpH 9まで塩基性化し、温度を20℃以下に維持した。この溶液をクロロホルム (50ml) で抽出し、そしてこの抽出物を乾燥し (MgSO₄)、そして15ml において蒸発乾固してゴムとしてN-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエテル)-2-クロロ

物

体物を15mlで蒸発乾固した。得られたゴムをイソプロパノール (50ml) 中に溶解し、トルエン (20ml) を添加し、そしてこの溶液を15ml において留出させた。残液を濃縮イソプロパノール (15ml) 中に溶解し、そしてこの溶液を冷却させた。得られた混合物をろ過し、そして固体残液2-ベンジルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)チアゾリジンハイドロクロライドをイソプロパノール (5ml) とエーテル (10ml) とで連続的に洗浄し、そして真空で乾燥し、ついでこれは融点190-194℃ (分解) を有した。

出発物質として用いたチアゾリジン誘導体を、実施例5においてメチル化合物について述べた方法と同一方法により、ベンジルイソシアネートを

特開昭48-23793 (18)

エテルアミンを提供した。内部標準としてテトラメチルシランを用いる。デューテリオクロロホルム中のこの生成物の原子核磁気共鳴スペクトルは次の吸収を示した: 2.75 p.p.m. (単線, 5プロトン); 4.95 p.p.m. (多重線, 1プロトン); 5.6 p.p.m. (単線, 2プロトン); 6.5 p.p.m. (三重線, 2プロトン); 7.1 p.p.m. (多重線, 4プロトン); 8.05 p.p.m. (単線, 3プロトン)。

実施例 31

2-ベンジルイミノ-3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエテル)-チアゾリジン (5.7g) を5N塩酸 (25ml) 中に溶解し、そしてこの溶液を16時間還流加熱した。この溶液を20℃に冷却し、ろ過して不溶性物質を除去しそして

物

用いて造った。この生成物は結晶性でなくそして別の精製をして用いた。

実施例 32

2-ベンジルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエテル)チアゾリジンハイドロクロライド (1.0g) を水 (10ml) 中に溶解し、そしてこの溶液を24時間還流加熱した。この溶液を5℃に冷却し、18N水酸化ナトリウムでpH 12まで塩基性化しそして沈殿したテトラアミソールをろ別し、水 (20ml) で洗浄しそして真空で乾燥した。シクロヘキサンの再結晶化後、この生成物は融点92-93℃を有した。

実施例 33

2-イミノ-3-(2-アセトアミド-2-(3-アセトアミドフェニル)エテル)-チアゾリ

ン(前記のように造つた)を5N塩酸(20ml)中に溶解し、そしてこの溶液を10時間加熱しついで15mlにおいて蒸発乾固した。残液をエタノール(10ml)中に溶解しそしてこの溶液を室温に冷却させた。得られた混合物をろ過し、そして結晶残液をエタノール(2ml)で洗浄しそして室温において乾燥して2-イミノ-3-(2-アミノ-2-(3-アミノフェニル)エテル)チアゾリジン トリハイドロクロライド(融点211-215℃;分解)を提供した。

出発物質として用いたアセトアミド誘導体を次のように造つた:-

2-イミノ-3-(2-ヒドロキシ-2-(3-アセトアミドフェニル)エテル)-チアゾリジン(2.57g)をアセトニトリル(28g)中に

溶解し、そしてこの溶液を17時間加熱した。この溶液を室温に冷却し、18N水酸化ナトリウムでpH 12まで塩基性化し、そして二酸化メチレン(2×10ml)で抽出した。混合抽出物を乾燥し(MgSO₄)そして15mlにおいて蒸発乾固した。残液をメタノール(2ml)中に溶解しそしてこの溶液を、イソプロパノール中の塩化水素の3N溶液でpH 1まで酸性化した。得られた混合物を15mlで蒸発乾固し、残液をアセトニトリル(3ml)による摩擦により固体にしそして生成物をろ別し、アセトニトリル(1ml)で洗浄し、そして室温において乾燥した。生成物、6-(3-アミノフェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ(2,1-b)-チアゾールジハイドロクロライドは、質量219.0833(C₁₁H₁₃N₅Sの分

特開昭48-23793 (19)
溶解し、そして98多W/W硫酸(10.2g)を攪拌しながら滴下し、その間に温度を20℃以下に維持した。得られた溶液を4時間室温で攪拌し、次に氷上に注ぎそして18N水酸化ナトリウムでpH 12まで塩基性化し、水の添加により温度を10℃以下に維持した。この溶液を二酸化メチレン(2×25ml)で抽出し、そして混合抽出物を乾燥し(MgSO₄)そして15mlにおいて蒸発乾固して粗製2-イミノ-3-(2-アセトアミド-2-(3-アセトアミドフェニル)エテル)チアゾリジンを提供した。

実施例 34

2-イミノ-3-(2-アミノ-2-(3-アミノフェニル)エテル)チアゾリジン トリハイドロクロライド(0.13g)を水(5ml)中に溶

子式に対応する)の分子イオンおよび大体の質量218(O₁H₁₂H₃Sに対応する)、191(C₉H₇N₃SまたはC₁₀H₁₁N₂S)、163(C₈H₇N₂S)、127(C₈H₇N₂S)、102(O₃H₆N₂S)および45(CH₃)の断片イオンを示す質量スペクトルを特徴としていた。

特許出願人 イムペリアル・ケミカル

インダストリス・リミテッド

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三

代理人 弁理士 池 永 光 弥

代理人 弁理士 宮 崎 賢 次

6. 添付 類の目録

- (1) 任状及訳文 各1通
 (2) 優先権証明書及訳文 各1通(追つて補充)
 (3) 明細書 1通

7. 前記以外の代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
 新大手町ビル206号室

氏 名 (6355) 弁理士 池 永 光

住 所 同 所

氏 名 (6804) 弁理士 宮 崎 賢

手 続 補 正

昭和47年10月26日

特許庁長官 三 宅 幸 夫 殿

1. 事件の表示

昭和47年特許願第 74247 号

2. 発明の名称

テトラアミソールおよびその酸付加塩の
 製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

住 所

名 称 (961) イムペリアル・ケミカル・インダストリス・
 リミテッド

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
 新大手町ビル 206号室

氏 名 (2770) 弁理士 湯 淺 恭 三

5. 補正の対象

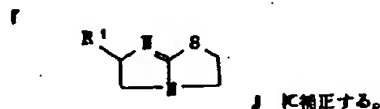
明細書の〔発明の詳細な説明〕の欄

6. 補正の内容

別紙の通り

6. 補正の内容

(1) 明細書第8頁上部の構造式



(2) 明細書第9頁第4行の「これは、」を

「これは5個より多くない炭素原子のもの、」に補正する。

(3) 明細書中の記載を下記の通りに補正する。

| 頁 | 行 | 補正前 | 補正後 |
|----|----|--------|--------|
| 9 | 7 | アルアルキル | アラルキル |
| 13 | 下7 | 式Ⅲ | 式Ⅳ |
| 14 | 6 | ジシハイドロ | ジシハイドロ |

| 頁 | 行 | 補正前 | 補正後 |
|----|-----|----------|--------------|
| 21 | 下4 | フェニルエーテル | フェニルエテル |
| 31 | 7 | 2時間 | 22時間 |
| 31 | 8 | 周期溶液 | 周期的添加 |
| 35 | 7 | コエニル | フェニル |
| 37 | 5 | イソシアネート | イソチオシアネート |
| 37 | 7 | 250 | 25 |
| 39 | 下3 | イソシア | イソチオシア |
| 41 | 9 | ジシハイドロ | ジシハイドロ |
| 42 | 5 | 4時間 | 40時間 |
| 42 | 末 | 2N | 5N |
| 46 | 下4 | イソシア | イソチオシア |
| 57 | 下4 | 5.4 | 5.43 |
| 58 | 3~4 | エタノール | エタノール(100ml) |
| 59 | 10 | アセテン | アセトン |

特開 昭48-23793 (21)
優先権証明書送付書

昭和47年 8月9日

特許庁長官 三宅 幸夫 殿

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|----|-----|--------------------|--------------------|
| 60 | 5 | 加熱 | 蒸流 |
| 61 | 下3 | フエニル | フエニルエチル |
| 63 | 7~8 | ナトリウム | ナトリウム (11.2g) |
| 65 | 下6 | ジシハイドロ | ジシジハイドロ |
| 66 | 下5 | O=N | O=N ストレツナ |
| 69 | 末 | イソシア | イソチオシア |
| 71 | 1 | 前記 | 下記 |
| 74 | 2 | $C_{11}H_{12}H_3S$ | $C_{11}H_{12}H_3S$ |

以上

出願人

名称 (961) (ムペリアルケミカル・インダストリス・リミテッド)

代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル 206号室

氏名 (2770) 弁理士 湯 浅 恭 三

| 種 別 | 特 許 | 実用新案 |
|-----------------|----------------------------|----------|
| 出願番号 | 昭和47年特願第 74247 号 | |
| 外国名 | 英 国 | 05206/71 |
| および | | |
| 出願番号 | | |
| 発明 の名称 考案 | テトラアミソールおよびその酸付 加塩の製造方法 | |